



Государственный комитет
СССР
по делам изобретений
и открытий

О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(11) 818481

(61) Дополнительный к патенту -

(22) Заявлено 22.03.79 (21) 2739699/23-04

(23) Приоритет - (32) 23.03.78

(31) 7803411-3 (33) Швейцария

(51) М. Кл.³

С 07 D 207/14
С 07 C 102/04

Опубликовано 30.03.81, Бюллетень № 12

(53) УДК 547.743.
.1.07(088.8)

Дата опубликования описания 30.03.81

(72) Авторы
изобретения

Иностранцы
Геста Леннарт Флорвали и Свен Ове Егрен
(Швеция)

(71) Заявитель

Иностранная фирма
"Астра Лекемедель Актиеболаг А.Б."
(Швеция)

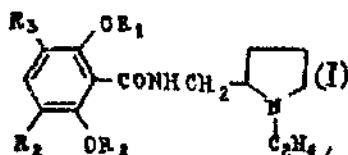
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗАМИДА
ИЛИ ИХ СОЛЕЙ, ИЛИ РАЦЕМИЧЕСКИХ СМЕСЕЙ,
ИЛИ СТЕРЕОИЗОМЕРОВ

Изобретение относится к получению
новых производных индола, которые
могут найти применение в фармацевти-
ческой промышленности.

Известен способ получения амидов
взаимодействием галогидангидридов
кислот с аминами [1].

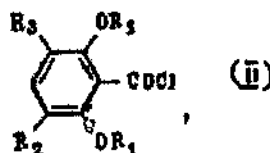
Цель изобретения - разработка
способа получения новых соединений,
обладающих ценными фармакологически-
ми свойствами.

Поставленная цель достигается
способом получения производных бенз-
амида формулы

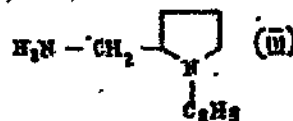


где R_1 - алкил с 1-3 C;
 R_2 и R_3 - одинаковые или различные
и означают водород, хлор
или бром
или их солей, или рацемических сме-

сей, или стереоизомеров, заключается
в том, что соединение формулы



где R_1 , R_2 и R_3 имеют вышеуказанные
значения, подвергают взаимодействию
с амином формулы



с последующим выделением целевого
продукта в свободном виде или в
виде соли, или рацемической смеси,
или стереоизомера.

Реакцию проводят в среде подхо-
дящего растворителя, такого как
простой диэтиловый эфир, ацетон,
метилэтилкетон. Получаемый гидро-
хлорид амина выделяют, например,

фильтрацией. Такую соль можно растворять в воде и переводить в свободное основание известными приемами, например, добавкой раствора гидроксида натрия. Полученные производные бензамида можно применять в качестве антипсихотического средства.

Пример 1. 30 мл тионилхлорида добавляют к 18,2 г (0,1 моль) 2,6-диметоксибензойной кислоты и смесь нагревают на паровой бане 30 мин. К раствору добавляют 50 мл толуола. Растворитель и избыточный тионилхлорид упаривают при пониженном давлении, а остаток растворяют в 50 мл сухого метилэтилкетона. Размешивая, раствор каплями добавляют к 12,8 г (0,1 моль) 2-(аминометил)-1-этилпирролидина в 50 мл метилэтилкетона. Затем смесь перемешивают при комнатной температуре 30 мин. Осадок фильтруют, промывают простым эфиром, перекристаллизовывают из смеси этанола с простым изопропиловым эфиром и получают 26,7 г гидрохлорида N-этил-2-(2,6-диметоксибензамидометил)-пирролидина с т.пл. 182-184°C.

Пример 2. 30 мл тионилхлорида добавляют к 17,6 г (0,067 моль) 3-бром-2,6-диметоксибензойной кислоты и смесь нагревают на паровой бане 30 мин. К раствору добавляют 50 мл толуола. Растворитель и избыточный тионилхлорид упаривают при пониженном давлении, а остаток растворяют в 50 мл метилэтилкетона. Размешивая, раствор каплями добавляют к 9,23 г (0,072 моль) 2-(аминометил)-1-этилпирролидина в 50 мл метилэтилкетона. После перемешивания при комнатной температуре 30 мин добавляют 150 мл простого эфира. Осадок фильтруют, промывают простым эфиром и дважды перекристаллизовывают из смеси этанола с простым изопропиловым эфиром. После первой перекристаллизации получают 21,0 г гидрохлорида N-этил-2-(3-бром-2,6-диметоксибензамидометил)-пирролидина с т.пл. 182-184°C, а после второй перекристаллизации точка плавления целевого продукта составляет 184-185°C.

Пример 3. 30 мл тионилхлорида добавляют к 17,0 г (0,078 моль) 3-хлор-2,6-диметоксибензойной кислоты и смесь нагревают на паровой бане 30 мин. К раствору добавляют 50 мл толуола. Растворитель и избыточный тионилхлорид упаривают при пониженном давлении, а остаток растворяют в 50 мл сухого метилэтилкетона. Размешивая, раствор каплями добавляют к 10,0 г (0,078 моль) 2-(аминометил)-1-этилпирролидина в 50 мл метилэтилкетона. После перемешивания при комнатной температуре 30 мин добавляют 150 мл

простого эфира. Осадок фильтруют, промывают простым эфиром и дважды перекристаллизовывают из смеси этанола с простым изопропиловым эфиром. После первой перекристаллизации получают 21,3 г гидрохлорида N-этил-2/3-хлор-2,6-диметоксибензамидометил)-пирролидина с т.пл. 175-177°C, а после второй перекристаллизации точка плавления целевого продукта составляет 179-180°C.

Пример 4. Повторяют пример 3 с той разницей, что применяют 20,4 г (0,06 моль) 3,5-дибром-2,6-диметоксибензойной кислоты, 50 мл тионилхлорида и 7,7 г (0,06 моль) 2-(аминометил)-1-этилпирролидина. После перекристаллизации из смеси этанола с простым этиловым эфиром получают 20,2 г гидрохлорида N-этил-2-(3,5-дибром-2,6-диметоксибензамидометил)-пирролидина с т.пл. 164-165°C. Свободное основание осаждают из водного раствора гидрохлорида путем добавления гидроксида натрия. Точка плавления свободного основания составляет 133-134°C.

Пример 5. 20 мл тионилхлорида добавляют к 11,9 г (0,047 моль) 3,5-дихлор-2,6-диметоксибензойной кислоты и смесь нагревают на паровой бане 30 мин. К раствору добавляют 50 мл толуола. Растворитель и избыточный тионилхлорид упаривают при пониженном давлении, а остаток растворяют в 50 мл сухого простого этилового эфира. Размешивая, раствор, каплями добавляют к 6,0 г (0,047 моль) 2-(аминометил)-1-этилпирролидина в 50 мл простого этилового эфира. После перемешивания при комнатной температуре 30 мин добавляют 300 мл воды. Водную фазу отделяют и подщелачивают раствором гидроксида натрия, который добавляют каплями при перемешивании и охлаждении льдом. Осадок собирают, промывают водой и получают 9,0 г N-этил-2-(3,5-дихлор-2,6-диметоксибензамидометил)-пирролидина с т.пл. 120-121°C.

Пример 6. 20 мл тионилхлорида добавляют к 11,82 г (0,04 моль) 3-бром-5-хлор-2,6-диметоксибензойной кислоты и смесь нагревают на паровой бане 1 ч. К раствору добавляют 50 мл толуола. Растворитель и избыточный тионилхлорид упаривают при пониженном давлении, а остаток растворяют в 50 мл сухого метилэтилкетона. Размешивая, раствор каплями добавляют к 5,13 г (0,04 моль) 2-(аминометил)-1-этилпирролидина в 50 мл метилэтилкетона. После перемешивания при комнатной температуре 30 мин добавляют 300 мл простого эфира. Получаемый полутвердый продукт отделяют и растворяют в 300 мл воды. Затем добавляют раствор гидроксида натрия при перемешивании и охлажде-

нии льдом. Осадок собирают, промывают водой и получают 12,0 г N-этил-2-(3-бром-5-хлор-2,6-диметоксибензамидометил)-пирролидина с т.пл. 124-125°C.

Пример 7. 20 мл тионилхлорида добавляют к 12,2 (0,036 моль) 3,5-дибром-2,6-диметоксибензойной кислоты и смесь нагревают на паровой бане 30 мин. К раствору добавляют толуол. Растворитель и избыточный тионилхлорид упаривают при пониженном давлении. Размешивая, к остатку каплями добавляют экстракт, получаемый следующим образом. 75 мл 30%-ной гидроокиси натрия добавляют к 10,0 г (0,036 моль) δ -тартрата (+)-2-(аминометил)-1-этилпирролидина, смесь экстрагируют 100 мл хлороформа и экстракт сушат над сульфатом магния. После добавления экстракта раствор нагревают на паровой бане 10 мин. Растворитель упаривают, а остаток растворяют в 150 мл воды, подкисляют хлористоводородной кислотой и экстрагируют простым эфиром. Водную фазу подщелачивают раствором гидроокиси натрия, осадок собирают, промывают водой и получают 7,0 г N-этил-2-(3,5-дибром-2,6-диметоксибензамидометил)-пирролидина с т.пл. 161-162°C. $[\alpha]_D^{20} = +53,4^{\circ}$ (1% в ацетоне).

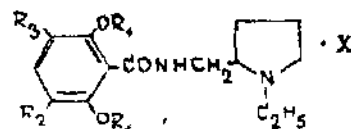
Пример 8. Повторяют пример 7 с той разницей, что применяют 19,8 г (0,056 моль) 3,5-дибром-2,6-диметоксибензойной кислоты, 30 мл тионилхлорида и 15,58 г (0,056 моль) δ -тартрата (-)-2-(аминометил)-1-этилпирролидина. Получают 14,3 г N-этил-2-(3,5-дибром-2,6-диметоксибензамидометил)-пирролидина с т.пл. 161-162°C, $[\alpha]_D^{20} = -56,4^{\circ}$ (0,4% в ацетоне). Свободное основание переводят в гидрохлорид путем обработки 13,0 г основания в 50 мл ацетона хлористым водородом в простом эфире. Получают 13,5 г гидрохлорида целевого продукта с т.пл. 159-160°C.

Пример 9. 23,8 г (0,09 моль) 3-бром-2,6-диметоксибензойной кис-

лоты и 35 мл тионилхлорида нагревают на паровой бане 30 мин. После добавления толуола избыточный тионилхлорид упаривают при пониженном давлении. Размешивая, к остатку каплями добавляют смесь 12,6 г (0,09 моль) триэтиламина, с экстрактом, получаемым следующим образом. 100 мл 30%-ого раствора гидроокиси натрия добавляют к 25,0 г (0,09 моль) δ -тартрата (-)-2-(аминометил)-1-этилпирролидина, смесь экстрагируют 150 мл хлороформа и экстракт сушат над сульфатом магния. После добавления экстракта раствор нагревают на паровой бане 10 мин. Растворитель упаривают, а остаток растворяют в воде, подкисляют хлористоводородной кислотой и экстрагируют простым эфиром. Водную фазу подщелачивают гидроокисью натрия и экстрагируют хлороформом. Экстракт сушат над сульфатом магния и растворитель упаривают. Получают масло, которое растворяют в простом эфире и подкисляют хлористым водородом. Получаемый осадок собирают фильтрацией. В результате получают 23,3 г гидрохлорида N-этил-2-(3-бром-2,6-диметоксибензамидометил)-пирролидина с т.пл. 166-168°C, $[\alpha]_D^{20} = 11,1^{\circ}$ (0,5% в воде).

Пример 10. Повторяют пример 9 с той разницей, что применяют 8,4 г (0,032 моль) 3-бром-2,6-диметоксибензойной кислоты, 20 мл тионилхлорида и 9,0 г (0,032 моль) δ -тартрата (+)-2-(аминометил)-1-этилпирролидина. При этом реакцию проводят в присутствии триэтиламина. В результате получают 7,5 г гидрохлорида N-этил-2-(3-бром-2,6-диметоксибензамидометил)-пирролидина с т.пл. 166-168°C, $[\alpha]_D^{20} = +10,7^{\circ}$ (0,05% в воде).

В таблице сведены физические данные производных N-этил-2-(2,6-диалкоксибензамидометил)-пирролидина

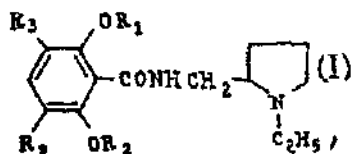


Соединение	R ₁	R ₂	R ₃	X	Т.пл., °C	C	H	Вычислено, / найдено, %					
								N	O	Cl	Cl ⁻	Cl ⁺	Br
6 рац.*	CH ₃	H	H	HCl	182-84	<u>58,44</u> 58,7	<u>7,66</u> 7,82	8,52 8,54	-	<u>10,78</u> 10,8	-	-	-
7 рац.	CH ₃	Br	H	HCl	184-85	<u>47,13</u> 46,8	<u>5,93</u> 5,97	<u>6,87</u> 6,75	<u>11,77</u> 11,6	-	-	-	-
8 рац.	CH ₃	Cl	H	HCl	179-80	<u>52,90</u> 52,9	<u>6,66</u> 6,9	<u>7,71</u> 7,64	<u>13,21</u> 13,2	<u>9,76</u> 10,0	<u>19,52</u> 19,6	-	-
9 рац.	CH ₃	Br	Br	HCl	164-65	<u>39,49</u> 39,5	<u>4,76</u> 4,73	<u>5,76</u> ^o 5,47	<u>9,86</u> 9,88	<u>7,29</u> 7,46	-	-	<u>32,84</u> 32,7
10 рац.	CH ₃	Cl	Cl	-	120-21	<u>53,19</u> 53,4	<u>6,14</u> 6,29	<u>7,76</u> 7,55	<u>13,29</u> 13,1	<u>19,63</u> 19,6	-	-	-
11 рац.	CH ₃	Br	C	-	124-25	<u>47,36</u> 47,3	<u>5,47</u> 5,69	<u>6,91</u> 6,79	<u>11,83</u> 11,6	<u>8,74</u> 8,52	-	-	-
12(+)	CH ₃	Br	Br	-	161-62	<u>42,69</u> 42,7	<u>4,93</u> 4,83	<u>6,22</u> 6,06	<u>10,66</u> 10,8	-	-	-	<u>35,50</u> 35,3
13(-)	CH ₃	Br	Br	HCl	159-60	<u>39,49</u> 39,39	<u>4,76</u> 4,73	<u>5,76</u> 5,88	-	<u>7,29</u> 7,15	-	-	-
14(-)	CH ₃	Br	H	HCl	166-68	<u>47,13</u> 47,07	<u>5,93</u> 5,91	<u>6,87</u> 6,87	-	<u>8,70</u> 8,85	-	-	-
15(+)	CH ₃	Br	H	HCl	166-68	<u>47,13</u> 47,0	<u>5,93</u> 6,0	<u>6,87</u> 6,71	-	<u>8,70</u> 8,77	-	-	-

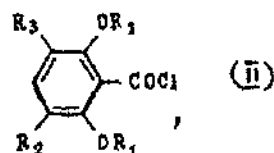
* Рацемическая смесь.

Формула изобретения

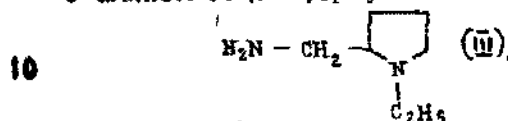
Способ получения производных бензамида общей формулы



где R_1 - алкил с 1-3 C;
 R_2 и R_3 - одинаковые или различные и означают водород, хлор или бром, или их солей, или рацемических смесей, или стереоизомеров, отличающийся тем, что соединение общей формулы



5 где R_1 , R_2 и R_3 имеют вышеуказанные значения, подвергают взаимодействию с амином общей формулы



10

15 в среде органического растворителя и целевой продукт выделяют в свободном виде или в виде соли, или рацемической смеси, или стереоизомера.

Источники информации, принятые во внимание при экспертизе

1. Бюлер К., Пирсон Д. Органические синтезы. М., 1973, ч. 2, с. 388.

Редактор М. Митровка	Составитель И. Бочарова	Техред М. Голинка	Корректор С. Шекмар
Заказ 1490/82	Тираж 443	Подписное	
ВНИИПИ Государственного комитета СССР по делам изобретений и открытий 113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5			
Филиал ППП "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4			

